

論文審査の結果の要旨

氏名 笠原 浩太

本論文は2章からなり、第1章は既知のタンパク質ーリガンド複合体立体構造情報を利用した結合部位と結合様式の予測法開発について、第2章はフラグメントーフラグメント相互作用のデータマイニングについて述べられている。

第1章では、これまでの当該分野での研究の状況に関する導入、論文提出者が開発した結合部位と結合様式の予測の手法とそれを用いた結果が述べられている。この手法では、まず準備として5524個の既知のタンパク質ーリガンド複合体立体構造情報を用いて、相互作用情報を抽出している。具体的には、タンパク質とリガンドをそれぞれ化学的観点からフラグメントに分解し、フラグメントーフラグメント間の相互作用情報に変換する。結合部位の予測には、この相互作用情報を用いる。クエリーのタンパク質とリガンドの情報が与えられた時に、まず相互作用情報に基づいてタンパク質構造上に相互作用のホットスポットを予測する。次にホットスポットをリンクすることでリガンドが結合しうる部位を特定し、相互作用のアニーリングを行うことで結合様式を決定している。開発された手法の正確性を既知のタンパク質ーリガンド複合体立体構造を正解として、予測値された結合様式を3つの指標で予測成功率を評価したところ、86.3%、69.6%、44.3%となった。最初の2つの指標は大まかな結合部位が予測できるかどうかを示した数値であり、それぞれの値はよい予測法となっていることを示すものであると評価できる。結合様式がどの程度よく予測されるかを示す三番目の予測成功率はあまり高くないが、結合様式を最適化することに優れた既知の手法と組み合わせれば大きく改善することが期待される。またこの予測法は特にヌクレオチドの結合を予測するのに優れていることが明らかになった。

第2章では、第1章で開発した手法を用いて、フラグメントーフラグメント相互作用の特徴を抽出している。具体的には、フラグメントーフラグメント相互作用の空間的な広がりやリガンドの種類とタンパク質フォールドの関係等について分析している。

本論文で開発された手法は、既存の手法と比較して、特に結合部位を予測するという点で優れていると評価できる。現在、タンパク質ーリガンド複合体を形成する際に問題点のなっていることの1つはタンパク質の立体構造が変化するために予測が難しくなってしまうということである。この手法は相互作用のホットスポットを用いてために、この問題に比較的よく対処しうることも示されている。この特徴は、既存の手法にはない、本論文の手法の優位性であると考えられる。

なお、本論文は、木下賢吾、高木利休との共同研究であるが、論文提出者が主体となって研究を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（科学）の学位を授与できると認める。